



薬食審第 0627014 号

平成 15 年 6 月 27 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会

分科会長 吉 倉 廣 殿

乳肉水産食品部会

部会長 熊 谷 進

毒性部会

部会長 福 島 昭 治

畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する

乳肉水産食品・毒性合同部会報告について

平成 15 年 3 月 18 日厚生労働省発食第 0318001 号をもって厚生労働大臣から諮問された下記動物用医薬品について、当合同部会において審議を行った結果、別紙のとおり取りまとめたので報告する。

記

カルバドックス

(別紙)

カルバドックスの残留基準値の改正について

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

乳肉水産食品部会

毒 性 部 会

カルバドックスは、豚の成長促進あるいは細菌性下痢症の治療目的に使用されている抗菌性物質である。アメリカ、台湾、チリ等で使用されており、わが国では、豚赤痢治療薬としてのみ使用されている。

1 これまでの経緯

わが国においては、平成7年から当時の食品衛生調査会で審議の結果、平成9年3月に残留基準値を設定している。

カルバドックス及びその代謝物であるヒドラジン、デスオキシカルバドックスは遺伝毒性発がん性物質であるが、最終代謝物であるキノキサリン-2-カルボン酸(QCA)には毒性試験において有害な影響は認められていない。また、ヒドラジン、デスオキシカルバドックスは速やかに代謝され、最終的にはQCAに変化する。

これらのことから、カルバドックスについて ADI を設定することはできないが、QCA を指標とし、HPLC-UV を用いた分析法の検出限界値をもって基準値とした。

残留基準値

キノキサリン-2-カルボン酸(QCA) 豚 筋肉・・・5ppb

肝臓・・・30ppb

また、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)においても、1990年第36回会合において、同様の基準値を勧告しており、これを受けFAO/WHO 合同食品規格計画(Codex)において同じ基準値を国際基準として設定している。

2 審議概要

今般、新たに残留に関する試験結果が得られたことから、平成9年の食品衛生調査会(現、薬事・食品衛生審議会)の報告書や本年2月に開催されたJECFAでの議論を踏まえ審議した。

(1) 毒性

これまでの毒性試験等から親化合物のカルバドックス、中間代謝物であるデスオキシカルバドックス、ヒドラジンについては、遺伝毒性発がん性物質であると認められるが、最終代謝物であるQCAについては、遺伝毒性や発がん性は認められていないことが確認された。

(2) 残留

2000年にカナダにおいて、適切な休薬期間を守らずに出荷された豚肉からカルバドックスが検出されたことから、通常の休薬期間（28日以上）より短い休薬期間（15日）での残留試験が実施された。

試験は飼料添加濃度 55ppm を投与し、休薬期間は平衡状態に達すると考えられる 15 日間とした。分析方法は新たに開発された HPLC-MS/MS を用いた方法により実施され、定量限界はカルバドックスで 0.05ppb、デスオキシカルバドックスで 0.03ppb、QCA は 15ppb であった。また、組織内での結合物を測定するため、試料の抽出時に胃液又は腸液を加えて培養する方法が実施された。

試験の結果、休薬期間 10 日、15 日の肝臓において、QCA が 17～28ppb、16～21ppb 検出され、デスオキシカルバドックスが 1.7～7.0 ppb、0.96～6.1 ppb 検出された。休薬期間別の肝臓における検出結果は次表のとおりである。

表 肝臓におけるカルバドックス及びその代謝物の残留試験結果（単位：ppb）

休薬期間	カルバドックス			デスオキシカルバドックス			キノキサリン-2-カルボン酸 (QCA)		
	処理なし	抽出にあたり酵素の処理を行った場合		処理なし	抽出にあたり酵素の処理を行った場合		処理なし	抽出にあたり酵素の処理を行った場合	
		胃液	腸液		胃液	腸液		胃液	腸液
0 時間	0.31～0.50	NQ～0.20	0.48～0.85	8.2～13.4	14.1～24.4	28.4～38.1	115～281	NQ	NQ
3 時間	0.04～0.16	0.06～0.30	0.09～0.25	2.9～5.5	13.6～27.7	18.3～40.5	97～203	NQ	NQ
6 時間	0.06～0.20	0.08～0.22	0.21～0.28	6.4～8.8	9.5～14.0	7.5～17.9	84～162	NQ	NQ
9 時間	0.07～0.19	0.05～0.08	0.12～0.17	5.5～9.9	12.5～16.1	16.9～24.2	93～142	NQ	NQ
12 時間	0.04～0.22	NQ～0.10	0.10～0.14	4.7～5.7	13.8～26.3	13.2～29.8	161～232	NQ	NQ
24 時間	0.04～0.13	NQ～0.10	0.08～0.21	2.6～5.7	6.2～12.9	4.5～9.3	118～182	NQ	NQ
36 時間	0.02～0.05	NQ～0.05	NQ～0.09	2.6～3.4	13.3～13.9	17.8～23.6	127～156	NQ	NQ
48 時間	0.04～0.06	NQ～0.06	0.09～0.11	1.9～2.5	10.0～15.3	12.1～15.2	150～155	NQ	NQ
4 日	NQ	NQ	NQ	1.0～1.6	5.3～13.8	4.8～7.5	75～93	NQ	NQ
7 日	NQ	NQ～0.06	NQ	0.27～1.7	2.8～12.5	6.5～17.4	34～51	NQ	NQ
10 日	NQ	NQ	NQ	0.19～0.29	2.4～5.1	1.7～7.0	17～28	NQ	NQ
15 日	NQ	NQ	NQ	0.08～0.22	0.72～3.2	0.96～6.1	16～21	NQ	NQ

NQ: 定量限界以下、定量限界: カルバドックス 0.05ppb、デスオキシカルバドックス 0.03ppb、QCA 15ppb

また、休薬期間 15 日において、筋肉、皮、脂肪についても測定されており、QCA は

検出されていないが、デスオキシカルバドックスが筋肉中から NQ~0.07ppb、皮から 0.05~0.10ppb 検出された。脂肪からは検出されなかった。なお、カルバドックスについては、筋肉、皮、脂肪からは検出されなかった。

(3) JECFA での概要

2003 年 2 月、JECFA はカルバドックスの残留基準値を取消した。その発表概要は次のとおりである。

(仮訳) フルメキンとカルバドックスのADI及びMRLの取消し

第60回FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (JECFA) では、これまでのフルメキンとカルバドックスのMRLを支持しないことを決定した。これらの物質の残留と毒性に関する新しい情報の評価結果から、委員会はこれまで勧告していたフルメキンとカルバドックスのADI及びMRLを支持できないこととした。

しかし、適正に使用されたこれらの物質の残留量は、人の健康に何らかの影響を与えるレベルではないことを消費者は信用すべきである。これらの物質の残留量は、実験的に影響が認められるレベルよりも低いレベルである。

注；フルメキンは抗菌性物質であり、わが国では「含有してはならない」として規制されている。

(4) 意図的に使用される遺伝毒性発がん性物質について

動物用医薬品や添加物等、意図的に使用される遺伝毒性発がん性物質についての規制の方法について、米国における発がん性物質の評価方法 (100 万人に 1 人の発がんのリスク) も参考に議論されたが、新たな合意は得られず、JECFA の考え方とも整合していることから、これまでどおり「不検出」として規制する。

(5) 試験方法について

現行の残留基準値は公定検査法での定量限界値をもって基準値としている。更に現在の定量限界より高感度かつ実用的な方法を開発する必要がある。

3 まとめ

カルバドックス及びその代謝物であるヒドラジン、デスオキシカルバドックスは、閾値 (遺伝毒性を発現する量・濃度) が設定できない遺伝毒性発がん性物質である。

新たな残留試験の結果、現在の残留基準である QCA が 30ppb 以下 (16~21ppb) であっても、デスオキシカルバドックスが 0.96~7.0ppb 検出されたこと、QCA が定量限界 (15ppb) 以下であってもデスオキシカルバドックスが筋肉中から NQ~0.07ppb、皮から 0.05~0.10ppb 検出されたことから、現在の基準値をもって、発がん性が懸念されるカルバドックスや一部の代謝物が残留しないことを担保することは困難であると考えられる。

このようなことから、QCA の残留基準値を改正し、新たに「不検出」とする。

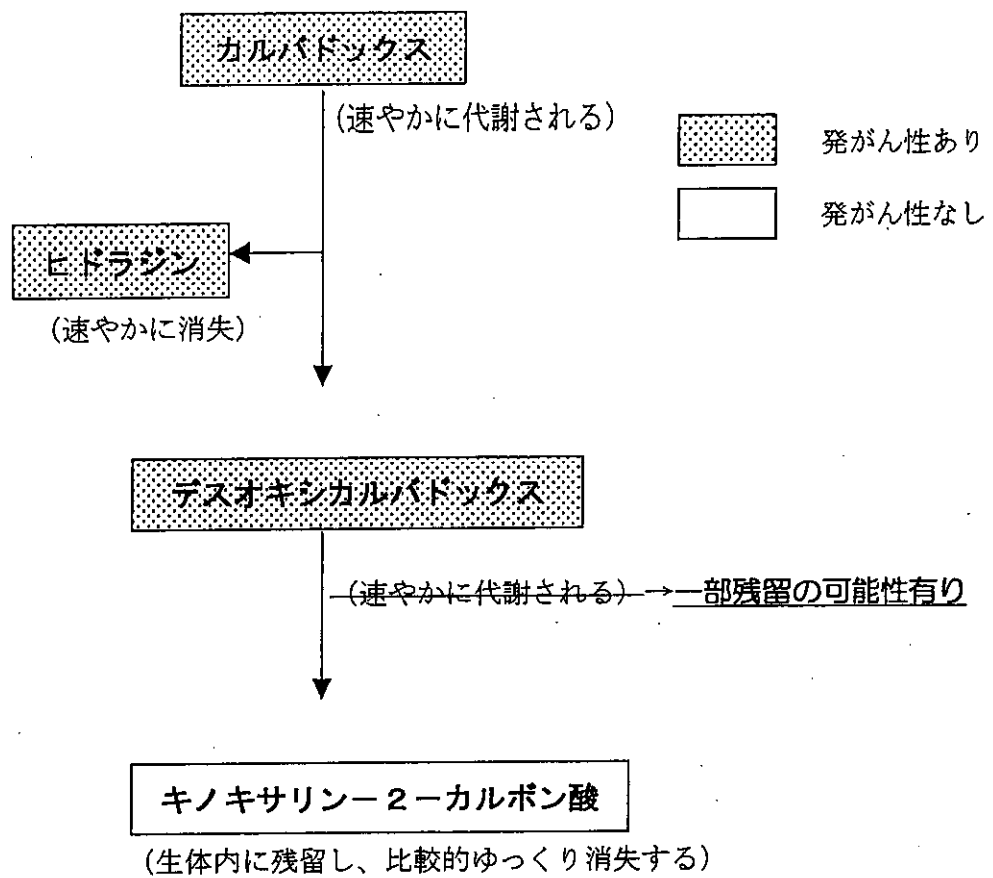
また、現在の残留基準値は HPLC-UV を用いた分析法の定量限界値をもって基準値としていることから、高感度で実用的な試験方法の開発を急ぐべきである。

残留基準値

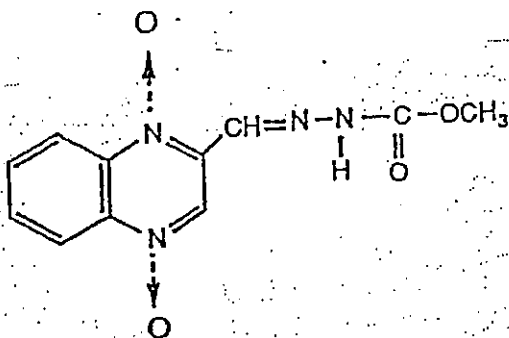
キノキサリン-2-カルボン酸 (QCA)	豚の筋肉及び肝臓・・・不検出
----------------------	----------------

なお、休薬期間の遵守などカルバドックスが適正に使用された豚肉等については、直ちに健康確保の支障となる懸念は少ないものと考えられる。

(参考1) カルバドックスの豚生体内における代謝過程



分科会審議概要

物質名	カルバドックス (Carbadox)
用途	豚の成長促進、豚の細菌性下痢症、豚の赤痢症
構造式	
起源及び概要	カルバドックスは、1969年に米国ファイザー社のキノキサリンの誘導体研究により開発された抗菌性物質である。多くの国では、豚の成長促進用抗菌剤として豚飼料中50ppm程度の割合で生後4カ月齢まで使用されている。国内においては、昭和44年に製造及び輸入の承認がされ、昭和46年には豚赤痢の効能追加の承認がされている。

1. 安全性の評価

[一般毒性／がん原性試験]

経口LD₅₀は、マウスでは、雄2,810mg/kg、雌>2,810mg/kg、ラットでは、雄850mg/kgである。

1963年のファイザー社のChales River CDラット（投与群是一群雌雄各2～3匹、対照群は雄10匹）を用いた混餌（50及び100mg/kg）投与による30日間の反復投与毒性試験において、用量相関性のある体重増加抑制及び飼料摂取量の低下が認められた。

1964年のStebbinsらのビーグル犬（一群雌雄各1匹）を用いた混餌（25及び50mg/kg、その後嘔吐により10及び15mg/kgに変更）投与による3週間の反復投与毒性試験において、両投与群とも体重減少とSGPTの上昇が認められた。

1967年のStebbins及びGolemanのChales River CDラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（5, 10, 25, 50及び100mg/kg）投与による26カ月の反復投与毒性／発癌性併用試験において、100mg/kg投与群では飼料摂取量及び体重増加の抑制、ヘモグロビン、RBC、好中球の低下、肺の出血及び浮腫、副腎皮質の出血及び変性、脾臓のヘモシリリン沉着及び胸腺の萎縮が認められた。全例を14週目にと殺したため、それ以降の生存動物は存在しない。50mg/kg投与群では飼料摂取量及び体重増加の抑制、肺の出血及び浮腫、副腎皮質の出血、壊死及び変性、脾臓のヘモシリリン沉着及び腎髄質の脂肪化が認められた。全例を14週目にと殺したため、そ

れ以降の生存動物は存在しない。25mg/kg投与群では雌雄各3例について中間と殺したところ、体重増加抑制、軽度の副腎皮質の萎縮、変性及び壊死、腎尿細管の脂肪変性が認められた。残り14例については1例の雄が51週に死亡したが薬剤投与との関連性は認められていない。他13例については、腹部に腫瘤が触診されたため73週までにと殺した。全例の肝臓に良性の結節性過形成が認められ、内3例は他の器官にも転移した悪性転移腫瘍が認められた。10mg/kg投与群では雌雄各3例について中間と殺したところ、異常は認められなかった。残り14例については1例が67週に網内系腫瘍のため死亡したが薬剤投与との関連性は認められていない。他13例については、64週から112週目にと殺し、内11例について肝臓の良性の結節性過形成が認められた。5mg/kg投与群では、雌雄各3例について中間と殺したところ、異常は認められなかった。残り14例については1例の雄が肺腫瘍のため死亡した。他13例は61週から112週目にと殺し、内5例について肝臓の良性の結節性過形成が認められた。対照群のいずれの動物にも肝臓に良性の結節性過形成は認められなかった。投与群で認められた良性の結節性過形成は薬剤による肝臓障害の結果生じたものと推定される。

1969年のSiglerのChales River CDラット（一群雌雄各20匹）を用いた低用量での混餌（1.0及び2.5mg/kg）投与による24カ月の低用量での反復投与毒性／発癌性併合試験において、2.5mg/kg投与群では、27例中7例に肝臓の良性の結節性過形成が、他7例に肝臓紫斑病が認められた。1.0mg/kg投与群では、29例中1例に肝臓の良性の結節性過形成が、他3例に肝臓紫斑病が認められた。対照群では29例中3例に肝臓の良性の結節性過形成が、他2例に肝臓紫斑病が認められた。1.0mg/kg投与群と対照群には差が認められなかった。

1976年のKingのラット（雌雄各14匹）を用いたcarbadox及びdescarbadoxの混餌（25mg/kg）投与による11カ月の腫瘍誘発試験において、両投与群とも壊死及び結節性過形成を含む肝臓の病変が認められたが、carbadox投与群の変化はdescarbadoxに比べて軽度であった。また、carbadox投与群では18例中2例に肝細胞癌が認められたのに対し、descarbadox投与群では全例に肝細胞癌が認められた。

1967年のColemanのサル（一群雌雄各3～4匹）を用いた混餌（5、10及び20mg/kg）投与による2年の反復投与毒性試験において、特に問題となるような変化は認められなかった。

[変異原性試験]

Amesサルモネラ菌、*E. coli* WP2hcrを用いた7つの復帰変異試験、サルモネラ菌を用いた宿主経路試験、マウスを用いた小核試験、マウス骨髄及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験のいずれも陽性であった。

[多世代試験]

1969年のSiglarによるCharles River CDラット（一群雄10匹、雌20匹）を用いた混餌（1.0及び2.5mg/kg）投与による3世代試験において、生殖に関する影響は認められなかった。

Quinoxaline-2-carboxylic acid

[一般毒性／がん原性試験]

経口LD₅₀は、マウス雄1,360mg/kg、ラット雄4,450mg/kgであった。

1979年のFacciniらのChales River CDマウス（一群雌雄各50匹）を用いた混餌（25, 50及び100mg/kg）投与による19カ月の反復投与毒性／がん原性併用試験

において、特に問題となる変化は認められなかった。

1971年のColemanのChales River CDラット（一群雌雄各3匹）を用いた混餌（50及び100mg/kg）投与による2年間の反復投与毒性試験において、全てのラットについて、特に問題となるような変化は認められなかった。

1971年のファイザー社のChales River Sprague-Dawleyラット（一群雌雄各20匹）を用いた混餌（10、25及び50mg/kg）投与による2年間のがん原性試験において、全投与群の腫瘍累積発現率は、対照群と比較して有意な差が認められなかった。

1979年のKingの3世代繁殖試験のF1同腹児から得られたラット（一群雌雄各50匹）を用いた混餌（25、50及び100mg/kg）投与による29ヵ月間の反復投与毒性／がん原性試験において、全投与群の腫瘍発現率は、対照群と比較して有意な差が認められなかった。また、投与群の生存率にも変化が認められなかった。

[変異原性試験]

Ames試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験のいずれも陰性であった。

[多世代試験]

1979年のKingによるラット（一群雌雄各20匹）を用いた混餌（25、50及び100mg/kg）投与による3世代試験において、被験物質投与に関連する生殖に関する影響は認められなかった。

[催奇形性試験]

1976年のHolmesらによる妊娠New Zealand Whiteウサギ（一群19～20匹）を用いた強制経口（25、50及び100mg/kg）投与による催奇形性試験において、被験物質投与に関連する母体毒性、胎児毒性あるいは催奇形性は認められなかった。

Desoxycarbadox

[一般毒性／がん原性試験]

1976年のReinertらのChales River CDマウス（一群雌雄各50匹）を用いた混餌（5、10及び25mg/kg）投与による15ヵ月の反復投与毒性／がん原性併用試験において、一般状態の変化として用量相関性のある体重増加抑制、生存率の低下が認めれた。また、剖検の結果、乳腺部位の腫瘍、小さな皮下結節、肝臓の結節性過形成が認められた。また、病理組織学的所見より腫瘍発現率は用量相関性があることが示された。さらに、臨床化学検査の結果、用量相関性のある血中の酵素濃度、尿素窒素及びビリルビンの上昇が認められたが、被験物質の投与を中止してもこれらの臨床検査値は回復しないことから腫瘍の進行との関連性が疑われた。

[変異原性試験]

多くの試験系では陰性であったが、形質転換試験及びpolychlorinated biphenylで処置したラット肝ミクロゾームを用いたAmes試験では陽性であった。

Methyl carbazate

[一般毒性／がん原性試験]

1972年のRuttyのWistarラット（一群雌雄各12匹）を用いた混餌（1及び10 mg/kg）投与による21ヵ月の反復投与毒性／がん原性併合試験において、剖検により臓器中に腫瘍が認められたが、病理組織学的検査から腫瘍の発生を示すも

のではなかった。

1980年のFerrandoのWistarラット（一群雌雄各24匹）を用いた混餌（2.5、5及び10mg/kg）投与による2年間の反復投与毒性／がん原性併合試験において、被験物質と関連性のある異常は観察されなかった。

〔変異原性試験〕

Ames試験、サルモネラ菌を用いた宿主経路試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験のいずれも陰性であった。

Hydrazine sulfate

〔一般毒性／がん原性試験〕

1970年のBiancifioriのCBAマウス（一群雌雄各40～50匹）を用いた強制経口投与（5.6、11、22及び45mg/kg）による150日間の反復投与毒性試験において、雌雄とも用量相関性のある肝臓の発生が認められた。また、投与群において多くの肺腫瘍の発生が認められたとの報告があるが、その発生頻度については明らかにされていない。

〔変異原性試験〕

Amesサルモネラ菌、*E. coli* WP2を用いた復帰変異試験、マウスリンフォーマ試験のいずれも陽性であった。

2. 生体内運命

〔吸収・分布・排泄試験〕

特に問題となるものはなかった。

〔代謝試験〕

1969年のFigdorらによる代謝試験において、豚にフェニル環¹⁴C標識carbadoxを単回経口投与したところ、投与後3時間で血中濃度は最高に達し、投与後5～8時間後に血中にcarbadox（13%）、desoxycarbadox（9～19%）、carbadoxaldehyde（13%）、Quinoxaline-2-carboxylic acid（19%）（血中の総放射能に対する割合）が検出された。また、胃内容中にcarbadoxaldehydeが確認された。carbadoxは速やかに消失し、48～72時間内に投与量の2/3が尿中に残りは便中に排泄された（合計約90%）。0.1ppmに相当する残留放射能が肝臓中に確認された。この残存放射能物質の同定はできなかった。なお、投与後24時間後に肝臓中で同定できた物質はQuinoxaline-2-carboxylic acidのみであった。

1969年のFigdorらによる別の代謝試験において、豚にカルボニル¹⁴C標識carbadoxを単回経口投与したところ、投与後3時間で血中濃度は最高に達し、投与後3時間後に血中にcarbadox（約50%）、methyl carbazate（約30%）（血中の総放射能に対する割合）が検出された。放射能物質は主に尿中に排泄された。しかし、尿中でのカルボニル標識carbadoxの回収率はフェニル環に標識されたそれと比較すれば1/2以下であった。この理由はカルボニルに存在する放射性炭素のCO₂への代謝によるものである。また、投与後24時間後、投与量の7%が尿中にhydrazineとして排泄された。

3. A D I の設定について

カルバドックス及びカルバドックスの代謝物であるデスオキシカルバドックス (desoxycarbadox)、ヒドラジン (hydrazine) は、がん原性試験において肝癌等が認められ、且つ、変異原性が認められたことから、A D I は設定できない。

4. 残留基準値の設定について

本物質に A D I を設定できないことから、本物質が食品中に含有してはならないこととする。なお、この場合、カルバドックスの最終代謝産物であるキノキサリン-2-カルボン酸 (Quinoxaline-2-carboxylic acid) を指標とし、これが指定の分析法により検出されないこととする。

カルバドックスの残留基準について

1 経緯

- (1) カルバドックスについては、平成6年2月～平成7年3月に開催された分科会において、カルバドックス及び代謝物であるデスオキシカルバドックス、ヒドラジンは、がん原性試験において肝腫瘍が誘発され、かつ、変異原性が認められることから、カルバドックスのADIは設定できない。従って、カルバドックスは食品中に含有してはならないこととするとされ、部会に報告された。
- (2) 平成7年7月に開催された乳肉水産食品・毒性合同部会において、上記分科会報告を受け、検討した結果、
 - ①カルバドックスは生体内で急速に代謝され、最終代謝物であるキノキサリン-2-カルボキシリクアシッドになること、キノキサリン-2-カルボキシリクアシッドはがん原性が認められないことから、キノキサリン-2-カルボキシリクアシッドの残留基準値を数値として示す、あるいは、
 - ②カルバドックスを「不検出」とする、かどうかで、委員の意見が分かれたことから、継続審議となった。

2 分科会での審議概要

部会での審議を受け、分科会において、再度審議を行った結果、

- ① カルバドックス及びその代謝物であるデスオキシカルバドックス並びにヒドラジンは、がん原性試験において肝癌等が誘発されることから、発癌物質であることが報告されている。
- ② しかしながら、上記発癌物質は急速に代謝され、最終的には、キノキサリン-2-カルボキシリクアシッドに変化する。
- ③ キノキサリン-2-カルボキシリクアシッドについては、一般毒性・がん原性、変異原性、催奇形性及び生殖毒性それぞれについて特に問題となるものは認められていない。
- ④ 従って、キノキサリン-2-カルボキシリクアシッドを指標として残留基準値を設定するものである。
- ⑤ 前述のとおり、カルバドックス等の発癌物質は速やかに代謝し、最終的に発癌性のないキノキサリン-2-カルボキシリクアシッドに変換されることから、これを指標とし、2のとおり基準値を定めた場合、カルバドックス等の発癌物質は畜産動物体内には残留しないことが明らかになっている。

また、カルバドックスの休業期間は、わが国では30日間、米国においては70日間が設定されており、この休業期間の後では上述の発癌物質が残留する可能性はほとんどないと考えられる。

- ⑥ 国際的には、FAO/WHO合同食品規格委員会において、毒性学的に問題のない最終代謝物について残留基準値を定め、その残留をモニターす

る方法が勧告されていること、
から、残留基準値を数値として以下のように設定することが適当であるとされた。

2 残留基準（案）

次の表の第1欄に掲げる食肉は同表の第2欄に掲げる物をそれぞれ第3欄に定める量を超えて含有するものであってはならない。

第1欄	第2欄	第3欄
豚の肝臓	カルバドックス	キノキザリン-2-カルボキシル酸として 30 ppb
豚の肉	カルバドックス	キノキザリン-2-カルボキシル酸として 5 ppb

（注）

なお、分析法については、基準値と同等の検出下限値をもつ検査法が確立されているが、今後、基準値よりもさらに低い濃度を検出できる分析法の開発が不可欠である。

(参考) カルバドックスの豚生体内における代謝過程

